

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/20998>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

## Rationeel gebruik van antibiotica bij de neutropenische patiënt met koorts

B.E.DE PAUW, J.P.DONNELLY, J.M.M.RAEMAEEKERS EN J.A.A.HOOGKAMP-KORSTANJE

Mede dankzij een betere ondersteunende zorg zijn beenmergtransplantaties en vormen van agressieve chemotherapie waarbij langdurige en ernstige neutropenie optreedt, thans beloftevolle behandelingsvormen voor patiënten met gegeneraliseerde kwaadaardige aandoeningen. Afdelingen belast met de zorg voor dergelijke patiënten dienen een goede strategie tegen infecties te hebben. Voor de individuele praktiserende specialist is het niet eenvoudig om een goed beleid te kiezen aan de hand van gepubliceerd klinisch onderzoek, omdat de verzamelde gegevens zelden zonder meer van toepassing zijn op de situatie in het eigen ziekenhuis. Het is dus niet alleen noodzakelijk om de aangeboden literatuur kritisch te bezien en juist te interpreteren, maar ook dient men goed op de hoogte te zijn van de lokale omstandigheden, zoals de eigen ziekenhuisflora met haar gevoeligheidspatronen. Onnodig gebruik van antibiotica moet worden vermeden. Immers, antibiotica zijn duur, kennen bijwerkingen en bij onnodig gebruik loert het gevaar van resistentie. De keuze uit het beschikbare arsenaal moet dan ook gebaseerd zijn op kennis van de lokale epidemiologie en van de risico's behorend bij bepaalde typen maligniteit.

### HET PRINCIPE VAN EMPIRISCHE ANTIBIOTISCHE THERAPIE

Bij de niet-neutropenische patiënt is koorts alléén zelden een goede indicatie voor het voorschrijven van antibiotica. Een infectie moet zijn aangetoond, bij voorkeur met verwekker, alvorens antibiotica worden gegeven. Indien men echter bij een neutropenische patiënt antibiotische interventie uitstelt tot de resultaten van de afgenomen kweken bekend zijn, is de prognose somber. Door de empirische benadering, dat wil zeggen beginnen met breed-spectrumantibiotica bij het optreden van koorts tijdens neutropenie zonder te wachten op de uitslag van de kweken, is de vroege sterfte als gevolg van infecties gedaald van ongeveer 50% tot minder dan 10%.<sup>1</sup> In tegenstelling tot wat men zou verwachten, is een initiële infectie vaker fataal bij patiënten die worden behandeld wegens een carcinoom of een sarcoom dan bij patiënten die acute leukemie en dus vaker een ernstiger neutropenie hebben. De verklaring hiervoor moet worden gezocht in een minder nauwgezette observatie tij-

dens poliklinische behandeling, waarbij kostbare tijd verloren kan gaan tussen het ontstaan van de infectie en het begin van een adequate antibiotische therapie. Een goede instructie van poliklinische patiënten en hun familie over de gevaren van koorts tijdens de behandeling wegens een maligniteit is derhalve zeer belangrijk.

Men dient ervan uit te gaan dat koorts synoniem is met een levensbedreigende infectie totdat het tegendeel is bewezen, omdat de overige klassieke ontstekingsverschijnselen ontbreken door afwezigheid van de granulocyten.<sup>2</sup> Het bestaan van een infectie kan achteraf in ongeveer een kwart van de gevallen microbiologisch worden aangetoond, terwijl bij 40-70% nooit een afdoende verklaring voor de koorts wordt gevonden.<sup>3</sup> Het gegeven dat meer dan de helft van deze patiënten gunstig reageert op het toedienen van antibiotica, doet vermoeden dat een niet onaanzienlijk aantal van hen toch een bacteriële infectie heeft gehad.<sup>4</sup> Bij de neutropenische patiënt wordt een brede scala van verwekkers aangetroffen, in de jaren zestig en zeventig het meest aërobe Gram-negatieve staven. Gedurende het laatste decennium heeft men een onmiskenbare verschuiving in het patroon kunnen waarnemen in de vorm van de opkomst van de Gram-positieve kokken, met name de coagulase-negatieve stafylokokken, als gevolg van de introductie van centraal-veneuze catheters en vergroenende streptokokken afkomstig uit het door chemotherapie beschadigde spijsverteringskanaal.<sup>5</sup> Bovendien heeft ook het profylactisch gebruik van breed-spectrumantibiotica die vooral actief zijn tegen Gram-negatieven hierbij zeker een rol gespeeld.

### DE ROL VAN KLINISCH VERGELIJKEND ONDERZOEK BIJ DE KEUZE VAN EEN ANTIBIOTISCH SCHEMA

De resultaten van klinisch vergelijkend onderzoek moeten kritisch worden geanalyseerd, omdat er de nodige adders onder het gras kunnen zitten. Statistisch betrouwbare informatie kan vrijwel alleen worden verkregen uit gerandomiseerd onderzoek met een voldoende aantal patiënten en een evenwichtige verdeling van de verschillende risicofactoren over beide groepen. Daarbij mag men niet uit het oog verliezen dat grote aantallen patiënten niet zonder meer synoniem zijn met hoge kwaliteit van de onderzoeksresultaten. Zo worden eventuele tekortkomingen van een schema voor een kleine groep binnen de totale grote onderzoekspopulatie gemaskeerd indien alleen een globale uitkomst wordt gerapporteerd. Ook vereist dergelijk groot opgezet onderzoek deelname van meerdere centra met ieder hun eigen achtergrond en specifieke problemen, die niet altijd relevant zijn voor de eigen klinische situatie. Voor een juiste in-

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Bloedziekten: dr.B.E.de Pauw, dr.J.P.Donnelly en dr.J.M.M.Raemaekers, internisten.

Afd. Medische Microbiologie: mw.prof.dr.J.A.A.Hoogkamp-Korstanje, medisch microbioloog.

Correspondentie-adres: dr.B.E.de Pauw.



terpretatie verdienen dus de onderdelen 'patiënten', 'methoden' en 'resultaten' zorgvuldige aandacht. Verscheidene punten zijn hierbij extra belangrijk. De populatie van een onderzoek moet vergelijkbaar zijn met de groep patiënten voor wie men een bepaald onderzocht therapieschema wil gebruiken. Als een onderzoek is uitgevoerd bij patiënten met solide tumoren, is de waarde voor de behandeling van hematologische patiënten beperkt. Men moet eveneens rekening houden met de omstandigheden waaronder de patiënten werden verpleegd, met het al dan niet gebruiken van centraal-veneuze lijnen, mogelijk profylactisch toegediende antibiotica en andere gelijktijdig gebruikte medicamenten. Bovendien is het belangrijk om te weten dat het klinisch vergelijkend onderzoek op het gebied van antimicrobiële middelen meestal wordt gesponsord door de farmaceutische industrie. Over het algemeen mag dit geen probleem opleveren omdat er sprake zou moeten zijn van een gemeenschappelijk belang, maar men dient te controleren of bepaalde patiëntengroepen niet op voorhand van het betreffende onderzoek waren uitgesloten met het oog op te verwachten negatieve resultaten.

Afgezien van de problemen als gevolg van specifieke lokale omstandigheden en selectie van patiënten kunnen de beoordelingscriteria die bij een klinisch onderzoek worden gehanteerd misverstand oproepen.<sup>6</sup> Overleving is zonder twijfel belangrijk, maar het is moeilijk om aan de hand van dit criterium alleen de waarde van onderzochte strategieën goed te beoordelen. Daarom worden ook andere graadmeters toegepast, die echter van onderzoek tot onderzoek verschillen. Als gevolg hiervan zijn bijna evenveel classificaties als onderzoeksgroepen ontstaan, wat uiteraard heeft geleid tot een Babylonische spraakverwarring en talloze vruchteloze discussies bij het vergelijken van de uitkomsten van verschillende klinische onderzoeken.<sup>7-12</sup> Natuurlijk is het niet moeilijk om tot de conclusie te komen dat een therapie heeft gefaald als de patiënt ondanks de behandeling overlijdt aan de gevolgen van de infectie, maar het is al moeilijker om bij patiënten die onder het ingestelde antibiotische regime geen koorts en symptomen meer hebben zonder voorbehoud van succesvolle therapie te spreken. Onder deze laatste groep bevindt zich immers een niet onaanzienlijk aantal patiënten van wie de koorts niet werd veroorzaakt door een bacteriële infectie. Door deze gevallen zonder meer bij het aantal geslaagde behandelingen te tellen krijgt men een geflatteerd eindresultaat, zeker bij trials waarin veel patiënten zijn opgenomen die alleen koorts hebben als teken van een mogelijke infectie zonder dat enige verwekker wordt geïsoleerd.

Voor de grootste problemen wordt men gesteld bij patiënten die niet overlijden ten gevolge van de infectie maar aanvullende antibiotica toegediend hebben gekregen tijdens de resterende neutropenische episode. Vaak wordt gesteld dat een therapie heeft gefaald als andere antibiotica moeten worden toegevoegd en dat is nogal eens het geval als de koorts langer dan 72 uur aanhoudt. Bij ernstige klinisch of microbiologisch bewezen infecties duurt koorts echter gemiddeld langer dan 72 uur en men kan zich dus afvragen of het hier gaat om een te-

kortschieten van de antibiotica of om een te grote voorzichtigheid van de betrokken onderzoeker.<sup>11 12</sup> Deze gevallen kunnen de uitkomst van het klinisch vergelijkend onderzoek behoorlijk vertroebelen, omdat de beslissing om op een bepaald moment wel of niet additionele antibiotica te geven een puur individuele is. Waar de ene arts bij een stabiele klinische toestand rustig het beloop afwacht, is de andere geneigd om de theoretische lacunes in de antibiotische bescherming op te heffen. Een subjectief element bepaalt dus mede of een behandeling als succesvol zal worden geclassificeerd.<sup>13</sup>

Ten slotte moet nog worden opgemerkt dat veel klinisch vergelijkend onderzoek wordt gedaan aan de hand van richtlijnen die zo rigide zijn dat ze nog maar weinig overeenkomst hebben met de normale dagelijkse praktijk.

#### DE KEUZE VAN EEN EMPIRISCH ANTIBIOTISCH REGIME

Tijdens de laatste decennia is onmiddellijke toediening van breed-spectrumantibiotica in maximale dosering bij koorts een algemeen aanvaard principe geworden.<sup>1</sup> De vraag hoeveel en welke antibiotica initieel ingezet moeten worden, blijft een onderwerp van discussie. Door het veranderende infectiepatroon als gevolg van de intensivering van de chemotherapie en het gebruik van centraal-veneuze lijnen, is de vraag hoe een redelijk empirisch regime er uit zou moeten zien nog moeilijker te beantwoorden dan voorheen. Afdoende bescherming tegen *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*-stammen en andere Gram-negatieve bacillen blijft geboden, omdat infecties met deze micro-organismen snel fataal kunnen verlopen. Drie verschillende opties zijn min of meer gangbaar geworden:

- een combinatie van een  $\beta$ -lactam-antibioticum met een aminoglycoside;
- twee  $\beta$ -lactam-antibiotica samen; of
- monotherapie met een  $\beta$ -lactam-antibioticum met een zeer breed spectrum.<sup>7-12</sup>

De combinaties van een aminoglycoside met een anti-*Pseudomonas*-penicilline of breed-spectrumcefalosporine bieden de theoretische voordelen van synergisme, met daardoor een hogere bactericide activiteit en minder optreden van resistentie, hetgeen in de jaren zeventig belangrijk werd geacht.<sup>13</sup> Van de nieuwere middelen die een aanzienlijk hogere intrinsieke bactericide activiteit hebben, zijn deze voordelen nooit aangetoond. Een nadeel van aminoglycosidegebruik is de noodzaak om regelmatig serumspiegels, mineralen en nierfunctie te controleren in verband met mogelijke toxiciteit. In talrijke klinische trials zijn vele combinaties getest, maar niet één regime bleek onder alle omstandigheden superieur.<sup>7-12</sup> De combinatie van twee  $\beta$ -lactam-antibiotica werd als een redelijk alternatief beschouwd, maar het risico van antagonisme bij gebruik van combinaties van middelen met vergelijkbaar aangrijpingspunt op de celwandvorming van het micro-organisme is theoretisch aanwezig en in vitro aangetoond.<sup>7 14</sup> Bovendien kunnen deze combinaties door beenmergdepressie de duur van de neutropenie verlengen en kunnen ze door hun hoge



TABEL 1. Argumenten tegen empirische monotherapie bij neutropenie

minder werkzaam
alleen bruikbaar voor patiënten met een laag risico
betere resultaten met langdurige toediening van aminoglycosiden in een European Organization for Research and Treatment of Cancer-trial
geen synergistische werking van de antibiotica
kleinere kans dat een pathogeen door ten minste één antibioticum wordt bestreden
verhoogde kans op resistentieontwikkeling
alleen mogelijk met een beperkt aantal antibiotica
vraagt meer aandacht van de behandelend arts

zoutbelasting een probleem vormen voor oudere patiënten met een slechte hartfunctie.

Sinds 15 jaar is onderzoek naar de mogelijkheden van monotherapie met breedspectrum- $\beta$ -lactam-antibiotica actueel. De motivatie hiervoor lag in het beschikbaar komen van zeer actieve antibiotica, de verbeterde overleving van patiënten met kanker, zodat bijwerkingen nog minder acceptabel werden, en het op grote schaal toepassen van potentieel nefrotoxische middelen zoals cisplatine en ciclosporine, waarbij aminoglycosiden relatief gecontraïndiceerd zijn.<sup>8 15</sup> Bovendien realiseerde men zich dat combinatietherapie soms meer dan 10 toedieningen per dag vergt en daardoor niet alleen duur is, maar ook gepaard gaat met het risico van vergissingen en toedieningsproblemen bij de steeds ingewikkelder wordende infuusschema's.<sup>16</sup> Desondanks zijn voor een empirische behandeling nogal wat argumenten (tabel 1) voor combinatietherapie en tegen monotherapie aangevoerd. De betere resultaten met langdurende combinatietherapie in vergelijking met kortdurende zijn echter achterhaald,<sup>9</sup> omdat in ander klinisch vergelijkend onderzoek toevoegen van aminoglycosiden geen verbetering te zien gaf.<sup>17 18</sup> Voor de andere genoemde argumenten bestaat weinig of geen wetenschappelijke grond, te meer daar inmiddels de resultaten van diverse onderzoeken, waarin voldoende patiënten met ernstige infecties en langdurige neutropenie waren opgenomen, de effectiviteit van monotherapie met winst in de vorm van minder bijwerkingen en lagere kosten hebben bevestigd.<sup>11 12 14</sup> De resultaten van diverse strategieën zijn samengevat in tabel 2. Piperacilline is het meest gebruikte breed-spectrumpenicilline, ceftazidim het meest gebruikte cefalosporine; dit laatste middel is ook, samen met imipenem-cilastatine

TABEL 2. Resultaten van diverse empirische strategieën

regime	klinisch succes (in %)	sterfte (in %) als gevolg van infectie
geen adequate therapie	8-40	< 55
$\beta$ -lactam + aminoglycoside	45-90	< 10
combinatie van twee $\beta$ -lactams	60-85	< 15
ceftazidim alleen	45-90	< 10
carbapenem alleen (imipenem/meropenem)	45-95	< 10
combinaties met een fluoro-chinolon	45-80	< 15
combinaties met een glycopeptide	60-95	< 10

en in de nabije toekomst meropenem, cefpirom en cefepim, een kandidaat voor monotherapie. Gezien de beperkte anti-*Pseudomonas*-activiteit zou het gebruik van andere cefalosporinen voor empirische doeleinden beter kunnen worden vermeden. De keuze voor een aminoglycoside hangt af van het lokale resistentiepatroon en de farmacokinetiek die bij neutropenische patiënten veranderd kan zijn. Amikacine geeft de betrouwbaarste serumspiegels.

SPECIFIEKE AANPASSINGEN VAN HET ANTIBIOTISCH REGIME TIJDENS EN NA DE EMPIRISCHE FASE

Het voorkómen van vroege sterfte ten gevolge van een infectie is het hoofddoel van empirische antibiotische therapie bij neutropenische patiënten met koorts. Vervolgens zullen, onafhankelijk van het eerst gekozen regime, aanpassingen van het antibiotische schema door het optreden van nieuwe infecties tijdens lange perioden van neutropenie eerder regel dan uitzondering zijn.<sup>11</sup> Een vast schema, waarbij volgens een gefixeerd patroon iedere 2-3 dagen een antibioticum wordt toegevoegd tot dat alle theoretisch mogelijke pathogene micro-organismen bestreden zijn of de patiënt geen koorts meer heeft, is een benadering die onvoldoende wordt gesteund door klinisch onderzoek. Zo is het niet rationeel om voor persisterende koorts zonder bijkomende symptomen na drie dagen de Gram-negatieve bescherming uit te breiden, omdat een eventuele niet-bestreden infectie met een Gram-negatieve bacterie zich dan al lang zou hebben gemanifesteerd in de vorm van een klinische verslechtering.<sup>19</sup> In de meeste gevallen wordt de antibiotische therapie echter alleen aangepast omdat een patiënt die overigens geen symptomen heeft, nog steeds koorts heeft. Hierbij wordt dan vergeten dat zonder aanvullende maatregelen bij meer dan de helft van deze patiënten de koorts alsnog zal verdwijnen en dat een niet-bacteriële oorzaak van de koorts tot de reële mogelijkheden behoort als het koortsbeloop gedurende 3 dagen totaal niet wordt beïnvloed door breed-spectrumantibiotica.<sup>11 12</sup> Koorts alleen is dus onvoldoende reden om een eenmaal gekozen antibiotisch schema aan te passen,<sup>9 11</sup> te meer daar liberaal gebruik van antibiotica eerder de kans op bijwerkingen verhoogt dan de uiteindelijke uitkomst verbetert.<sup>20</sup> Het is beter om de therapie alleen aan te passen als er objectieve redenen zijn om dit te doen. Voorbeelden hiervan zijn een onmiskenbare klinische achteruitgang, isolatie van een pathogeen dat persisteert of primair resistent is tegen de voorgeschreven antibiotica, ongewenste bijwerkingen van een antibioticum, het ontstaan van een nieuw focus of progressie van een bestaand focus bij aanhoudende neutropenie. De lokalisatie van de infectie is tot op zekere hoogte indicatief voor de aard van de verwekker, zodat het onder bepaalde omstandigheden mogelijk is om ter voorkoming van onnodige problemen het standaardregime te complementeren met meer specifieke antibiotica.<sup>21</sup> Bij infecties van de mond-keelholte moet men vooral denken aan streptokokken, herpes en gisten, bij urineweginfecties aan Gram-negatieven, bij huid- en weke-deleninfecties aan stafylokokken en bij longinfiltraten aan schimmels; ab-



dominante infecties worden vaak veroorzaakt door anaëroben. De nadruk komt zo meer op diagnostiek dan op blinde therapeutische interventies te liggen. Uit verscheidene prospectieve klinische onderzoeken is gebleken dat er weinig reden is om alle neutropenische patiënten met koorts vanaf het begin een glycopeptide (vancomycine of teicoplanine) te geven, tenzij men redenen heeft om aan te nemen dat er een methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* in het spel zou kunnen zijn, hetgeen in Nederland gelukkig nog een zeldzaamheid is.<sup>12 22 23</sup> Daarentegen is het onmiskenbaar dat coagulase-negatieve stafylokokken de voornaamste verwekkers zijn van koorts bij patiënten met een geïnfecteerde centraal-veneuze catheter of met een infectie van de huid en weke delen; bij deze categorie van patiënten zou vroeg geven van deze middelen in een lagere morbiditeit kunnen resulteren. Gezien de lage letaliteit kan men in alle andere gevallen vancomycine en teicoplanine achter de hand houden voor klinisch slecht reagerende infecties met resistente Gram-positieve micro-organismen.<sup>24</sup> Ondanks optimale antibiotische therapie kan sepsis veroorzaakt door vergroenende streptokokken, bij ongeveer 10% van de patiënten gecompliceerd worden door het optreden van het 'adult respiratory distress syndrome' (ARDS). De pathogenese van dit ARDS is onbekend, maar waarschijnlijk moet gedacht worden aan een complex van factoren, zoals de sepsis zelf, pre-existente beschadiging van het longweefsel door cytostatica en abnormale lokale immuunrespons of de gevolgen daarvan. Vroegtijdig toedienen van corticosteroïden kan mogelijk het optreden van ARDS voorkomen en dus levensreddend zijn.<sup>25</sup>

De behandeling van neutropenische patiënten met een nieuw longinfiltraat is complex omdat meer dan de helft van deze infiltraten niet van bacteriële origine is. Men dient namelijk ook rekening te houden met toxische beschadiging door chemotherapie, bloedingen, infecties door *Pneumocystis carinii*, schimmels, gisten en virussen.<sup>26</sup> Tot op zekere hoogte verklaart dit waarom de behandelingsresultaten van longinfiltraten met alleen antibacteriële therapie zo teleurstellend zijn. Een combinatie van antibacteriële middelen met systemische anti-schimmeltherapie lijkt dan ook aangewezen voor de behandeling van pneumonie bij neutropenische patiënten.

Door sommige onderzoekers wordt geadviseerd om altijd bij het ontstaan van koorts onmiddellijk te beginnen met 3 of meer antibiotica en het behandelingsschema bij te stellen na het beschikbaar komen van de kweekresultaten. Meestal wordt echter geen verwekker gevonden, waardoor het moeilijk tot onmogelijk wordt om bij een klinische verbetering te beslissen welk antibioticum van de combinatie kan worden gestopt. In veel van deze gevallen zal langdurig voortzetten van een onnodig brede combinatie met de daaraan verbonden kosten en kans op bijwerkingen het resultaat van deze benadering zijn. Daarentegen is de vraag of het verantwoord is om bij een positief kweekresultaat de antibiotische bescherming te beperken tot de eventueel aangetoonde verwekker moeilijk te beantwoorden. In ieder geval moet een betrouwbare bescherming tegen Gram-nega-

tieven worden gehandhaafd zolang de patiënt koorts heeft en neutropenisch is.

Over het algemeen wordt geadviseerd om de toediening van antibiotica pas te stoppen als het aantal granulocyten tot boven het niveau van  $1,0 \times 10^9/l$  is gestegen, maar het lijkt ook verantwoord om te stoppen indien een neutropenische patiënt 4 dagen lang geen enkel symptoom van infectie meer vertoont en dus ook langere tijd geen koorts meer heeft.

## CONCLUSIE

Empirische therapie met breed-spectrumantibiotica blijft een algemeen aanvaard principe bij de behandeling van een neutropenische patiënt met koorts. Nauwkeurige klinische observatie en kennis van de lokale epidemiologie zijn de sleutels voor een succesvolle behandeling. De resultaten van klinisch vergelijkend onderzoek vergen een zorgvuldige analyse alvorens men hieruit conclusies kan trekken die relevant zijn voor de eigen praktijkvoering, omdat de uitvoering van dit onderzoek of de selectie van de patiënten soms weinig overeenkomst heeft met de algemene praktijk. Initiële monotherapie met middelen zoals ceftazidim en imipenem-cilastatine is zeer wel mogelijk. Een dergelijke benadering biedt voor de meerderheid van de patiënten een veilig alternatief voor de traditionele combinaties, zelfs bij ernstige neutropenie.

Bij langdurige neutropenie zijn aanpassingen van een empirisch regime vaak nodig, maar om onnodige bijwerkingen en kosten die voortvloeien uit onoordeelkundig gebruik van antibiotica te vermijden, moet men een antibiotisch beleid alleen wijzigen als daar goede gronden voor zijn.

## LITERATUUR

- Schimpff SC, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971;284:1061-5.
- Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975;135:715-9.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:153-65.
- Pizzo PA. Evaluation of fever in the patient with cancer [review]. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25 Suppl 2:9-16.
- The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram-positive bacteraemia in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1990;26:569-74.
- Elliott CR, Patel JL. The effect of different measures of outcome on the results of studies of empiric antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Invest Med* 1988;11:327-30.
- Anaissie EJ, Fainstein V, Bodey GP, Rolston K, Elting L, Kantarjian H, et al. Randomized trial of beta-lactam regimens in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1988;84:581-9.
- Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers JR, Cotton D, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315:552-8.
- The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of Gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987;317:1692-8.
- Jongh CA de, Joshi JH, Newman KA, Moody MR, Wharton R, Standiford H, et al. Antibiotic synergism and response in Gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80 Suppl 5c:96-100.



- <sup>11</sup> Pauw BE de, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994;120:834-44.
- <sup>12</sup> Ramphal R, Bolger M, Oblon DJ, Sherertz RJ, Malone JD, Rand KH, et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1062-7.
- <sup>13</sup> Donnelly JP. Assessment and reporting of clinical trials of empirical therapy in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27:377-87.
- <sup>14</sup> Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA, Champlin RE. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. A randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Intern Med* 1991;115:849-59.
- <sup>15</sup> Pauw BE de, Williams KJ, Neeff J de, Bothof T, Witte T de, Holdrinet R, et al. A randomized prospective study of ceftazidime versus ceftazidime plus flucloxacillin in the empiric treatment of febrile episodes in severely neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:824-8.
- <sup>16</sup> Parr MD, Hansen LA, Rapp RP. Cost comparison of ceftazidime versus tobramycin/ticarcillin therapy in three hospitals. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22:628-31.
- <sup>17</sup> Bodey GP. Antibiotics in patients with neutropenia. *Arch Intern Med* 1984;144:1845-51.
- <sup>18</sup> Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1309-13.
- <sup>19</sup> Donnelly JP, Nováková IRO, Raemaekers JMM, Pauw BE de. Empiric treatment of localized infections in the febrile neutropenic patient with monotherapy [review]. *Leuk Lymphoma* 1993;9:193-203.
- <sup>20</sup> O'Hanley P, Easaw J, Rugo H, Easaw S. Infectious disease management of adult leukemic patients undergoing chemotherapy: 1982 to 1986 experience at Stanford University Hospital. *Am J Med* 1989; 87:605-13.
- <sup>21</sup> Pauw BE de, Donnelly JP, Elves A, Verhagen C, Nováková IRO, Meer JWM van der. Towards individually tailored empiric antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. *Neth J Med* 1990; 37:111-9.
- <sup>22</sup> Nováková IRO, Donnelly JP, Pauw BE de. Ceftazidime as monotherapy or combined with teicoplanin for initial empiric treatment of presumed bacteremia in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:672-8.
- <sup>23</sup> The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and National Cancer Institute of Canada. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991;163:951-8.
- <sup>24</sup> Nováková IRO, Donnelly JP, Verhagen CS, Pauw BE de. Teicoplanin as modification of initial empirical therapy in febrile granulocytopenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:985-93.
- <sup>25</sup> Dompeling EC, Donnelly JP, Raemaekers JMM, Pauw BE de. Preemptive administration of corticosteroids prevents the development of ARDS associated with *Streptococcus mitis* bacteremia following chemotherapy with high-dose cytarabine. *Ann Hematol* 1994;69:69-72.
- <sup>26</sup> Commers JR, Robichaud KJ, Pizzo PA. New pulmonary infiltrates in granulocytopenic cancer patients being treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:423-8.

Aanvaard op 19 juni 1995

## Psychiatrische stoornissen na een hartoperatie

R.C.VAN DER MAST

Patiënten die een hartoperatie ondergaan, zijn meestal al langere tijd wegens een hartaandoening bekend. Pijn op de borst, kortademigheid bij geringe inspanning en moeheid zijn de voornaamste klachten, waardoor zij in meer of mindere mate in hun dagelijks functioneren worden beperkt. Hartchirurgie is aangewezen, indien medicamenteuze behandeling onvoldoende effect of onverdraaglijke bijwerkingen heeft. In het algemeen heeft een hartoperatie een snelle, zij het variabele verbetering van de hartfunctie tot gevolg. Het betekent voor de meesten dat de kwaliteit van hun leven verbetert, doordat de klachten verminderen en een actiever bestaan mogelijk is. In emotioneel opzicht kunnen patiënten vóór de operatie reeds angstig en somber zijn en een zogenaamde aanpassingsstoornis vertonen, dikwijls in relatie tot het verminderde lichamelijke functioneren.<sup>1</sup> Ook postoperatief kunnen zich angst, paniek, depressie en een aanpassingsstoornis voordoen.<sup>1,2</sup> In aansluiting op een hartoperatie treedt echter met name delirium frequent op.<sup>3</sup> Verder kunnen, meestal tijdelijk, neuropsy-

Zie ook het artikel op bl. 1733.

chologische problemen voorkomen, zoals geheugenstoornissen en problemen met de aandacht en de alertheid.<sup>4</sup>

In dit artikel worden in grote lijnen de verschillende psychiatrische stoornissen na een hartoperatie besproken. De nadruk ligt op delirium na een cardiochirurgische ingreep: incidentie, risicofactoren, mogelijke pathofysiologische mechanismen en beloop, zoals die naar voren zijn gekomen in recent onderzoek.<sup>3</sup>

### ANGST EN SOMBERHEID

Patiënten kunnen na een (hart)operatie tijdelijk angstig en somber zijn. De meesten zijn in emotioneel opzicht echter binnen 6 maanden hersteld.<sup>1,2,5</sup> In een onderzoek naar het vóórkomen van aanpassingsstoornissen in relatie tot hartchirurgie, bij patiënten ouder dan 55 jaar, bleek dat ruim 30% van hen 6 maanden na de operatie nog tekenen van emotionele functionele belemmering, dat wil zeggen een aanpassingsstoornis, vertoonde.<sup>1</sup> Er werd geen verband met medische of chirurgische facto-